

vidéo

son

images

diaporama

animation

Gilles Chironi*

Nouveaux biomarqueurs d'évaluation du risque cardiovasculaire

La moitié des individus frappés d'accident coronarien ont un seul ou aucun facteur de risque modifiable.¹ La valeur prédictive des facteurs de risque traditionnels et des scores de risque multifactoriels s'avère donc insuffisante pour préciser le risque de survenue d'un futur accident coronarien. Le recours à de nouveaux biomarqueurs devrait donc permettre d'affiner la précision de la prédiction et de mieux classer les individus à haut risque cardiovasculaire.

Un biomarqueur cardiovasculaire est un paramètre qui témoigne d'un processus biologique lié à un état clinique ou au développement d'un futur accident ischémique coronarien ou cérébrovasculaire. Les biomarqueurs peuvent être artériels (structure et fonction de la paroi [v. page 781]), circulants (molécules solubles, marqueurs cellulaires) ou génétiques. Plusieurs centaines de biomarqueurs candidats peuvent être listées (inflammation, stress oxydatif, molécules d'adhésion, marqueurs d'activation plaquettaire, leucocytaire ou endothéliale, marqueurs de thrombose, facteurs de croissance, polymorphismes génétiques, etc. [v. tableau]). L'utilité potentielle des biomarqueurs dépend du stade de la maladie considéré.² L'événement ischémique (syndrome coronaire aigu, accident vasculaire) est précédé d'une phase d'athéro-sclérose infraclinique qui dure plusieurs dizaines d'années. Les marqueurs d'imagerie détectent la maladie athéromateuse asymptomatique mais sont de peu d'utilité en amont. Au contraire, des marqueurs génétiques peuvent témoigner d'une susceptibilité individuelle à l'athérosclérose, mais n'ont pas d'intérêt pour identifier la présence ou l'absence d'athérosclérose. Les biomarqueurs circulants peuvent être informatifs au stade d'athérosclérose infraclinique (en prévention primaire) comme à la phase aiguë ou après l'accident (en prévention secondaire).

Caractéristiques attendues d'un biomarqueur

Pour qu'un biomarqueur soit recommandé en pratique clinique, il faut qu'il satisfasse à un certain nombre de critères :^{2,3} il doit être simple, peu coûteux, reproductible ; il doit être validé dans plusieurs cohortes prospectives ; enfin, il doit apporter non seulement une prédiction supplémentaire par rapport aux modèles de risque existants mais il doit aussi avoir le potentiel de changer la prise en charge du patient, et fournir un impact positif sur la maladie considérée en termes d'incidence, de sévérité, de qualité de vie et d'espérance de vie.

Ce qui est nouveau

Valider la pertinence d'un biomarqueur supposerait des études randomisées de grande ampleur qui compareraient la survenue d'événements avec deux stratégies, l'une guidée par ce biomarqueur, l'autre non.

* AP-HP, hôpital européen Georges-Pompidou, centre de médecine préventive cardiovasculaire ; université René-Descartes, faculté de médecine ; centre de recherche cardiovasculaire de l'HEGP (Inserm U970), 75908 Paris. gilles.chironi@egp.aphp.fr

TABLEAU 1

Biomarqueurs circulants (liste non exhaustive)

Voies biologiques d'athérogenèse et de dysfonction cardiaque (inflammation, métabolisme, oxydation, endothélium, cardiomyocytes)

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Protéine C-réactive ultrasensible • Sérum amyloïde A • Ligand soluble CD-40 • Taux de leucocytes • Fibrinogène • Inhibiteur de l'activateur de plasminogène 1 • D-dimères • Activateur du plasminogène tissulaire • Facteurs V, VII, VIII • LDL de petite taille • Microparticules | <ul style="list-style-type: none"> • Lipoprotéine (a) • Apolipoprotéines A1 et B • Sous-groupes LDL et HDL • LDL oxydés • Homocystéine • LpPLA₂/sPLA₂ • Microalbuminurie • Créatinine (taux de filtration glomérulaire) • Cystatine C • Agents infectieux • BNP/N terminal-proBNP • Troponine cardiaque ultrasensible |
|---|---|

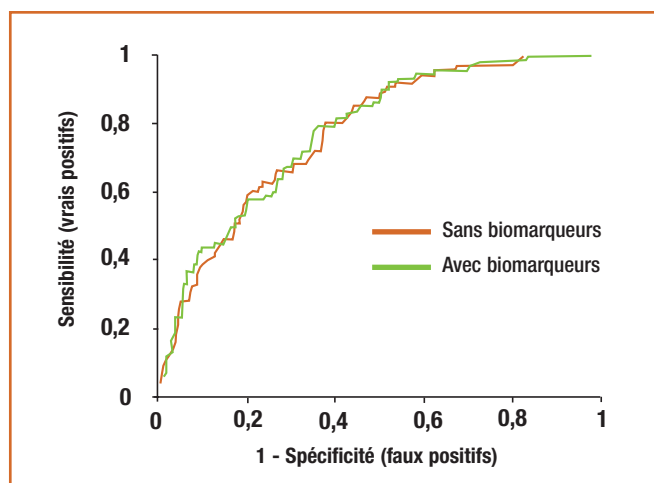


FIGURE Valeurs prédictives comparées au moyen des aires sous les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) entre le score de Framingham seul (ligne orange) ou additionné du dosage de multiples biomarqueurs circulants (ligne verte) dans la population de Framingham. D'après la réf. 4.

La performance pronostique est illustrée par la force statistique du biomarqueur avec la probabilité d'événement clinique (*odds ratio*, *hazard ratio*), indépendamment des facteurs de risque traditionnels, et en augmentant la valeur prédictive de ces derniers.³ Mais une telle association significative et indépendante ne suffit pas. Il faut en plus que ce marqueur soit capable de discriminer correctement les individus qui développeront la maladie de ceux qui en resteront indemnes. La méthode de mesure de cette valeur discriminative est l'aire sous la courbe ROC (v. page 779).⁴ Enfin, un bon biomarqueur est capable de reclasser les sujets étiquetés à risque intermédiaire par les modèles de risque traditionnels vers une autre catégorie (en haut risque ou en faible risque) pour guider et optimiser la décision thérapeutique.^{2,3}

Le potentiel d'un biomarqueur à modifier la prise en charge et à impacter positivement la morbi-mortalité est beaucoup plus difficile à mettre en évidence, et requiert des études prospectives coûteuses et longues où les sujets inclus seraient randomisés pour avoir ou ne pas avoir le dosage du biomarqueur et seraient comparés en termes de prise en charge diagnostique et thérapeutique et en termes de pronostic.³

Exemple de la CRP

La protéine C-réactive (CRP) ultrasensible est une molécule de l'inflammation synthétisée par le foie et associée au risque d'événement coronarien, comme il est démontré dans de nombreuses études cas-témoins et dans des études prospectives depuis 1997. Une méta-analyse récente⁵ incluant 10 études prospectives de bonne qualité montre une augmentation de 58 % du risque coronarien chez les patients ayant une CRP supérieure à 3 mg/L en comparaison avec ceux qui ont une CRP inférieure à 1 mg/L.⁵ Malgré cette association statistique robuste entre CRP et événements cardiovasculaires, ce dosage n'offre en fait qu'une modeste amélioration de la valeur prédictive du score de Framingham (augmentation de l'aire sous la courbe ROC de 0 à 2 %), c'est-à-dire qu'elle est peu discriminative et qu'elle ne permet pas de reclasser suffisamment d'individus du risque intermédiaire vers le haut risque ou vers le bas risque.² Mais surtout, à l'image de la quasi-totalité des autres biomarqueurs, il n'est pas démontré qu'avoir recours au dosage de CRP modifie la prise en charge ou améliore la morbi-mortalité de la population cible. Un essai thérapeutique de grande ampleur, l'étude JUPITER, a démontré que la rosuvastatine, comparée au placebo, tout en réduisant le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDL-cholestérol) et la CRP, diminuait l'incidence des événements cardiovasculaires de manière significative et indépendante en cas de CRP initiale élevée.⁶ Pour autant, répondre à la question « Le dosage de CRP contribue-t-il à modifier la prise en charge et à améliorer la morbi-mortalité ? » nécessiterait un essai clinique qui comparerait deux groupes randomisés avec deux stratégies, l'une guidée par le dosage de CRP et l'autre non.

Dosage combiné de multiples biomarqueurs ?

En se référant à l'aire sous la courbe ROC, les investigateurs de l'étude de Framingham ont évalué la valeur prédictive incrémentale du dosage de 10 biomarqueurs circulants (CRP, fibrinogène, *Atrial Natriuretic Peptide* [ANP], *Brain Natriuretic Peptide* [BNP], D-dimères, *Plasminogen Activator Inhibitor* [PAI-1], homocystéine, microalbuminurie, rénine et aldostérone) par rapport au modèle de Framingham seul. Ils ont démontré que l'addition de la mesure de ces multiples biomarqueurs aux facteurs de risque traditionnels intégrés dans le score de Framingham n'apportait aucune valeur ajoutée pour classer le risque d'événement, sur un suivi de 7,4 ans (v. figure).⁴

POUR LA PRATIQUE

►► Un biomarqueur cardiovasculaire peut être circulant (marqueurs d'inflammation notamment), génétique (polymorphismes) ou d'imagerie (structure et fonction de la paroi artérielle).

►► Un bon biomarqueur doit être simple, non invasif, peu coûteux, reproductible et prédictif du risque d'événement ultérieur.

►► Le dosage de la CRP-ultrasensible est proposé chez les sujets hypercholestérolémiques à risque intermédiaire pour participer à la décision de traitement par statine (grade de recommandation IIa).

►► La force statistique associant un biomarqueur à un risque d'événement ne suffit pas : il faut que le marqueur soit capable de discrimination (entre les sujets qui feront un événement et ceux qui n'en feront pas) et de reclassification (d'une catégorie de risque à une autre) ; à ce jour, contrairement aux marqueurs d'imagerie, aucun biomarqueur circulant ne remplit ces prérequis.

En pratique

Les recommandations sur l'utilisation et l'interprétation des nouveaux biomarqueurs cardiovasculaires s'accordent à conclure que, en l'état actuel, il n'est pas justifié de les doser en pratique courante⁷ sauf dans des cas bien particuliers :

– la CRP peut (recommandation de classe IIa) participer à la décision de traiter par statine les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 60 ans, à risque intermédiaire, sans diabète, insuffisance rénale ni maladie inflammatoire, sans statine ou traitement hormonal substitutif et ayant un LDL-cholestérol à moins de 1,30 g/L (critères d'inclusion de l'étude JUPITER)⁶ ; le dosage de la CRP peut être envisagé chez les autres sujets à risque intermédiaire (recommandation de classe IIb), mais il n'est pas recommandé en cas de risque élevé ou faible ;

– chez les sujets non diabétiques, l'hémoglobine glyquée est prédictive de la survenue de diabète mais aussi d'événements coronariens⁷ ; il est donc raisonnable de la doser chez l'adulte non diabétique à risque intermédiaire (recommandation de classe IIb), même si son pouvoir discriminant n'est pas établi ;

– le dosage de la microalbuminurie n'est pas plus indiqué en présence (recommandation de classe IIa) qu'en l'absence (recommandation de classe IIb) de diabète ou d'hypertension artérielle⁷ ;

– le dosage de la lipoprotéine (a), génétiquement déterminée et dont des taux extrêmes (supérieurs au 5^e quintile) sont associés à un haut risque de syndrome coronaire aigu⁸ n'est pourtant pas recommandé (classe III) par manque de preuve de sa capacité de discrimination et de reclassification, et en raison du fait que le recours à son dosage n'a pas démontré qu'il diminuait la morbi-mortalité.⁷

Conclusion

À l'heure actuelle, les biomarqueurs cardiovasculaires circulants ont pour principal intérêt de contribuer à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la maladie athéromateuse, mais leur place dans la stratégie diagnostique et thérapeutique du haut risque reste à préciser au moyen d'études prospectives de grande ampleur, ou de modélisations sophistiquées.^{3•}

G. Chironi déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts.

SUMMARY New biomarkers for cardiovascular risk evaluation

Biomarkers aim at refining risk prediction and at better identifying individuals at high cardiovascular risk. To be recommended in clinical practice, a novel biomarker should be simple to measure, non-invasive, cost-effective, reproducible, and should provide a predictive and discriminative value independently of, and beyond existing risk scores. In addition, it should offer a favourable impact on morbidity, mortality and disability of the disease. Among the hundreds of candidate circulating biomarkers, certain have shown solid statistical associations with the incidence of future events, as is the case for high-sensitivity C-reactive protein. However, contrary to subclinical atherosclerosis assessment, they offer only a modest increase in the predictive value of current scores. To date, the main interest of cardiovascular biomarkers in primary prevention is to better understand pathophysiological mechanisms of atherosclerosis in the research setting.

RÉSUMÉ Nouveaux biomarqueurs d'évaluation du risque cardiovasculaire

Les biomarqueurs ont pour objet d'affiner la prédiction du risque et de mieux identifier les individus à haut risque cardiovasculaire. Pour être recommandé en pratique clinique, un nouveau biomarqueur doit être simple, non invasif, peu coûteux, reproductible, il doit avoir une valeur prédictive et un pouvoir discriminatif indépendants et additifs par rapport aux scores existants, enfin il doit avoir un impact positif en termes de morbi-mortalité et de handicap pour la maladie considérée. En pratique, parmi les centaines de biomarqueurs circulants candidats, certains comme la protéine C-réactive ultrasensible ont montré des associations statistiques robustes avec l'incidence des événements, mais, contrairement à la détection d'athérosclérose infraclinique, ils n'offrent qu'une modeste amélioration de la valeur prédictive des scores de risque cliniques. À ce jour, leur principal intérêt en prévention primaire est donc, en recherche, de contribuer à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la maladie athéromateuse.

RÉFÉRENCES

1. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.
2. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2011;123:551-65.
3. Pletcher MJ, Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact. *Circulation* 2011;123:1116-24.
4. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.
5. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;151:483-95.
6. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.
7. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2010;122:e584-636.
8. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-5.